

Pertenece a UME
Unidad de Microcopia Electrónica
Universidad de Costa Rica

Características cromosómicas asociadas con leucemias y otras hematopatías en Costa Rica

Isabel Castro Volio¹, Carlos Montero Umaña² y Guillermo Jiménez Cruz²

¹ Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

² Servicio de Hematología, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

(Rec. 12-XI-1992. Acep. 13-VII-1993)

Abstract: Chromosome analyses were performed on bone marrow and peripheral blood leucocytes of 117 patients with acute and chronic leukemias and myelodysplastic, myeloproliferative and hypereosinophilic syndromes, diagnosed in a Costa Rican hospital from May 1990 to July 1992. Cytogenetic diagnosis was achieved in 69.5% of the 131 samples, the karyotype was normal in half of them. The most common chromosomal defect was the Philadelphia translocation, found in 80.5% of the patients with chronic myelocytic leukemia as referral diagnosis and in some other cases. Other primary and secondary chromosomal abnormalities were less frequent. The karyotype analysis proved useful in clinical evaluation and management.

Key words: cytogenetics, cancer, leukemia, myelodysplastic syndromes, chromosomal abnormalities, Philadelphia chromosome (Ph).

Se han descrito aberraciones cariotípicas en más de 15 000 neoplasias analizadas mediante bandeado cromosómico. En más del 80% de los casos se trata de trastornos hematológicos, los tumores sólidos han sido menos estudiados debido a dificultades técnicas. Estas aberraciones adquiridas son de tres tipos: anomalías primarias, que son esenciales para el establecimiento del tumor; defectos secundarios, que se desarrollan una vez establecida la neoplasia pero que de todos modos son importantes en la evolución tumoral y "ruido citogenético", que es el nivel basal de aberraciones sin consecuencias patológicas y que se distribuye al azar a través del genoma. Se han identificado casi 200 anomalías primarias, que correlacionan de manera estricta con neoplasias particulares e incluso con subgrupos histopatológicos dentro de un tipo de tumor dado. El primer ejemplo y el mejor conocido es el de la translocación Filadelfia (Ph) que se encuentra en casi todos los casos de leucemia mielocítica crónica (LMC) y en al-

gunas leucemias agudas (Heim y Mitelman 1987, Bernstein 1988, Le Beau 1991).

A la evidencia de la especificidad de los cambios citogenéticos en la carcinogénesis, se está sumando ahora la evidencia creciente de la especificidad molecular que ha emergido de los estudios del ADN recombinante. Los aportes de la genética molecular apoyan la conclusión citogenética de que la distribución no al azar de los puntos de fractura asociados al cáncer reflejan la posición genómica de genes que, ya sea directamente o a través de la función de control que ejercen, son esenciales en la proliferación y diferenciación celular (Heim y Mitelman 1987).

El cariotipo es una guía útil para diagnosticar, pronosticar, seleccionar el tratamiento y predecir la remisión o recaída de la enfermedad. El identificar los sitios de fractura recurrentes proporciona la localización precisa requerida para el aislamiento y clonaje del ADN de estas regiones.

El presente trabajo describe estudios citogenéticos en leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), trastornos mieloproliferativos (TMP) y otras hematopatías.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió pacientes del Servicio de Hematología del "Hospital México" (ciudad de San José, Costa Rica), desde mayo de 1990 hasta julio de 1992. Los casos fueron seleccionados por los hematólogos debido a su mayor probabilidad de beneficiarse con el diagnóstico citogenético.

Se analizó médula ósea (MO) y sangre periférica (SP) recolectadas simultáneamente. Las muestras se llevaron al laboratorio (temperatura ambiente) en media hora o menos. Tres a cuatro gotas de MO se depositaron en cada uno de tres tubos plásticos de centrifugar, uno contenía 10 ml de solución hipotónica (KCl al 0.56%) y los otros dos contenían 8 ml de medio de cultivo (medio 199 con suero fetal bovino al 30%) y 0.1 ml de heparina sódica (1000 u/ml). Al tubo con MO y KCl se le hizo de cuatro a ocho fijaciones sucesivas con una solución 3:1 de metanol y ácido acético y luego se hicieron las preparaciones cromosómicas de la manera usual (Le Beau 1991). A uno de los tubos con MO y medio de cultivo, se le extrajo el botón celular y se trasladó a otro tubo que contenía el mismo medio. A ambos se les agregó 0.1 ml de colchicina (0.01 mg/ml) y se incubaron por dos horas, un tubo a 37°C y el otro a 4°C. Entonces se cosecharon y se hicieron preparaciones cromosómicas del mismo modo ("técnica directa"). El botón del tercer tubo se transfirió de la misma manera y ambos se incubaron a 37°C. Veintidós horas después se les agregó 0.1 ml de colchicina y se incubó por dos horas más. Luego se cosecharon y se hicieron preparaciones cromosómicas (Le Beau 1991). De SP se recogió 10 ml en un tubo heparinizado y se procesó según la macro-técnica. Se montaron dos cultivos en medio 199 con suero fetal bovino (SFB) al 5% cosechando 48 horas después. Se obtuvo así preparaciones cromosómicas de SP no estimulada con fitohemaglutinina (PHA). Además se realizaron otros dos cultivos en medio Mc Coy's 5A con SFB al 10% y PHA cosechando 72 horas después. Las cosechas de SP y las preparaciones cromosómicas se realizaron de la manera usual (Barch et al. 1991). El análisis cromosó-

mico de MO y SP se efectuó en preparaciones bandeadas (G.T.G.) siguiendo las normas y nomenclatura (ISCN 1985) internacionales (Knutsen et al. 1989).

RESULTADOS

El 56% de los pacientes son mujeres (Cuadro 1). El pequeño número de individuos con menos de 20 años se debe a que los menores de 15 años suelen ser tratados en otro hospital. A algunos pacientes se les realizó dos o más estudios, por lo que el total de muestras de MO-SP es 131. El diagnóstico de referencia más frecuente es LMC seguido de los diversos tipos de SMD (Cuadro 2). Los demás diagnósticos comprenden el 44% de los casos. La relación entre edad promedio y diagnóstico se ajusta a lo esperado (Cordero 1986). Los pacientes más jóvenes corresponden a los casos de LLA; los de mayor edad a SMD y policitemia vera (PV) (Cuadro 2). El 54% de los pacientes son casos nuevos o de diagnóstico reciente y en fase crónica o control semestral se encuentra el 35%. El resto de los casos se encontró en remisión (N=3), crisis blástica (N=4) y transformación (N=7). Cuando los pacientes han recibido quimioterapia pocos días o semanas antes de tomárseles las muestras de MO-SP, por lo general no obtenemos figuras mitóticas suficientes en cantidad o calidad para el análisis. Este antecedente es positivo en el 33% de los casos, pero a partir del momento en que se constataron los primeros fracasos por causa de la quimioterapia, se demoró el estudio citogenético al menos un mes post tratamiento.

CUADRO 1

Edad y sexo de los pacientes al realizarse el estudio

Edad (años)	Sexo	
	♂	♀
0 a 19	6	6
20 a 29	10	10
30 a 39	7	9
40 a 49	8	13
50 a 59	2	10
60 a 69	8	8
70 a 79	6	7
80 o +	4	3
Total	51	66

CUADRO 2

Características clínicas de los pacientes referidos para estudio citogenético

Diagnóstico *	N (muestras)	N (pacientes)	Edad promedio	Sexo	
				♂	♀
LMC	55	46	42	19	27
SMD no definido	14	12	47	7	5
AR simple	9	7	61	4	5
AR sideroacrética	5	5	68	1	4
AREB	1	1	61	0	1
AREBT	1	1	49	0	1
LMMC o LMC?	1	1	67	0	1
LLA	12	11	36	4	7
LLC	5	5	50	3	2
LMA no definida	8	8	51	5	3
LMA tipo M1	3	3	38	1	2
LMA tipo M2	2	2	39	1	1
PV	4	4	66	1	3
Trombocitemia	3	3	47	0	3
TMP no definido	1	1	15	1	0
S. Hipereosinof.	5	4	57 **	3	1
Hburia par. noct.	1	1	27	1	0
Pendiente	1	1	16	0	1
Total	131	117	-	51	66

* LMC: leucemia mielocítica crónica, SMD: síndrome mielodisplásico, AR: anemia refractaria, AREB: anemia refractaria con exceso de blastos, AREBT: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, LLA: leucemia linfoblástica aguda, LLC: leucemia linfocítica crónica, LMA: leucemia mieloblástica aguda, PV: policitemia vera, TMP: trastorno mieloproliferativo, S. hipereosinof: síndrome hipereosinofílico, Hburia par. noct.: hemoglobinuria paroxística nocturna.

** Se excluye a una niña de dos años, con diagnóstico final de angiostromgiliasis.

CUADRO 3

Cariotipo de las muestras de MO estudiadas según los diagnósticos de referencia (se omiten los casos de LMC)

Diagnóstico	Normal (N)	Anormal (AN)	Cariotipo N/AN	NM *	
				NM *	N **
SMD no definido	6	2	1	5	14
AR simple	6	1	1	1	9
AR sideroacrética	3	0	1	1	5
AREB	0	1	0	0	1
AREBT	0	1	0	0	1
LMMC	1	0	0	0	1
Total SMD	16	5	3	7	31
LLA	2	2	3	5	12
LLC	2	0	0	3	5
Total leucemias linfoides	4	2	3	8	17
LMA no definida	4	2	0	2	8
LMA tipo M1	1	0	1	1	3
LMA tipo M2	0	1	0	1	2
Total LMA	5	3	1	4	13
Policitemia Vera	3	0	0	1	4
Trombocitemia	2	0	0	1	3
TMP no definido	0	0	0	1	1
Hemoglobinuria	1	0	0	0	1
Total TMP	6	0	0	3	9
S. hipereosinofílico	5	0	0	0	5
Pendiente	0	0	0	1	1

* NM: mitosis insuficientes en cantidad o calidad para el análisis cromosómico de MO.

** N: número de muestras.

CUADRO 4

Características clínicas y citogenéticas de algunos de los casos

Caso	Sexo	Muestra	Edad	Diagnóstico de referencia	Cariotipo	Número de figuras mitóticas *			Comentario**						
						T	N	A							
P1	♂	1°	76	SMD	i) 45,XY,-18,-20,-22,5q,+2mar.	16	3	4	Este paciente murió 47 días después de realizado el estudio citogenético. La delección del cromosoma 5 como única alteración es característica de las AREB (70% de los casos). Este caso se presenta con evolución clonal y alteraciones masivas del cariotipo.						
					ii) 44,XY,-9,-17,-18,t(3;20)(q25;q13),dic(21;22),+2mar					2					
					iii) 46,XY,t(1;13)(p22;q34).						1				
					iv) 44,XY,-5,-18,-21,-21,+t(5;18)(5pter-5q13::18q23-18pter),t(17;22)(p11;q13),+mar.							1			
					v) 46,XY,-18,-21,-22,del(5q)(q14-q35),del(3)(q25-qter),+dic(21;22),+mar.								1		
					vi) 48,XY,-18,+3mar.									1	
Otras sublíneas menos importantes															
P2	♀	1°	27	LMC fase crónica	46,XX,Ph'	16	14	2	Este primer diagnóstico se obtuvo en SP, en MO sólo se pudo analizar dos mitosis normales. El segundo estudio es de MO.						
					2°					29	Idem.				46,XX,Ph'
P6	♀	1°	61	AR	45,XX,-C (-77)	14	1	13	La monosomía 7 también se asocia con AR(5% de los casos),con LMMC(20%) y AREBT(30%).						
P13	♂	1°	62	LMC fase crónica	46,XY,Ph'	6	0	6	Se encontró Ph' también en SP en ambos estudios. Se advierte la aparición de células Ph' en MO.						
					2°					64	Idem.	46,XY,Ph'	10	2	8
P23	♀	1°	77	SMD caso nuevo	47,XX,+C (+8?)	10	9	1	La trisomía 8 se presenta en el 15% a 25% de los casos de AR. El estudio de la 2° muestra se realizó sólo en SP.						
					2°					79	AR transformación	i) 46,XX,t(15;17)(q22;q12)	20	14	4
					3°					80	AR transformación	ii) 48,XX,+21,+21			
47,XX,+8															
P51	♀	1°	47	LMC fase crónica	i) 46,XX,Ph'	12	0	10	Además de la translocación Ph' estándar, presentó otras alteraciones infrecuentes en LMC.						
					ii) 46,XX,-9,+mar					1					
					iii) 47,XX,+mar.						1				
P67	♂	1°	79	AR caso nuevo	46,XY,del(2)(p22)	25	11	14	La evolución clínica se acompaña de evolución cariotípica. La "stemline" adquiere la translocación Ph' estándar y aparece otra sublínea con cambios secundarios.						
					2°					80		AREBT	i) 46,XY,del(2)(p22),Ph'	33	0
					ii) 46,XY,-2,-18,+2mar,Ph'	19									

Continúa

P71	♂	1*	20	LMA-M1		47,XY,+C (+8?)	11	8	3
P72	♂	1*	42	LMC en transformación	i)	48,XY,Ph',+Ph',+mar.	13	0	8
					ii)	49,XY,Ph',+Ph',+C,+mar.			5
P75	♀	1*	55	LMC	i)	46,XX,Ph'	21	5	10
					ii)	46,XX,Ph',;(17q)			6
P77	♀	1*	78	LMC	i)	46,XX,Ph'	8	1	4
					ii)	46,XX,Ph',Dq-			3
P80	♀	1	12	LLA	i)	52 o más cromosomas	34	14	18
					ii)	48,XX,+C,+G			2
P81	♂	1*	17	LLA-L1		46,XY,-Y	19	4	15
P101	♀	1*	49	AREBT		46,XX,t(8;21)(q22;q22)	16	1	15
P102	♀	1*	63	LLA-L2		47,XX,+C	10	0	10
P104	♀	1*	30	LMA-M2	i)	46,XX,t(8;21)	11	0	7
					ii)	46,XX,t(8;21),t(1;9)(1p+,9p-)			4
P109	♀	1*	33	LLA-L1		47,XX,-16,+2mar,Cp-	24	10	14
P127	♀	1*	62	LMA-M1		69,XXX	11	0	11

La trisomía 8 es la aberración numérica más frecuente de la LMA, especialmente la M1.

Probablemente esta evolución cariotípica corresponde a dos Ph',+19 (3% de los casos de LMC con aberraciones secundarias), y a dos Ph',+8,+19 (7%). El isocromosoma 17q es un cambio secundario muy frecuente en LMC y se asocia con basofilia. La delección de un cromosoma del grupo D es infrecuente en LMC. La hiperdiploidía con >50 cromosomas es de buen pronóstico en LLA y admite quimioterapia menos tóxica. Este caso es 47,XYY en SP. La pérdida del Y es común en ancianos sin leucemia y en algunos casos de LMCLMA y AR sideroacréstica. La mayoría de los casos de translocación (8;21) se encuentran en LMA-M2, aunque algunos casos portadores se han clasificado como M1 o M4. Es de buen pronóstico. Pérdida o ganancia de un cromosoma se ve en 4% de los casos con LLA y cariotipo anormal. Muchos pacientes adquieren aberraciones secundarias en el transcurso de la LMA. Los cromosomas 1 y 9 son de los que más se involucran en estos cambios secundarios. Las delecciones en 9p y 12p son muy frecuentes en L1 y L2. El 20% de los casos con cariotipo anormal son hiperdiploides. La triploidía no es común en LMA

* T:número total de figuras mitóticas analizadas, N:número de mitosis normales, A:número de mitosis anormales.
 ** Los datos sobre tipos de anomalías cromosómicas y frecuencia con que se asocian a las diferentes patologías se basan en Heim y Mitchman 1987.

La composición *in vivo* de la médula ósea se revela de manera más confiable cuando se realizan las preparaciones cromosómicas con la técnica directa. Sin embargo, cuando la MO es muy hipocelular o el número de mitosis disponible para el análisis es inadecuado, el cultivo por 24 horas a menudo proporciona resultados satisfactorios y confiables. El diagnóstico citogenético lo pudimos obtener en el 65% de las muestras de MO. La técnica directa con sus tres modalidades fue la más útil para determinar el cariotipo en la MO (33% de éxito), seguida de la combinación de ésta con el cultivo corto (29% de éxito). De los 85 diagnósticos obtenidos, 43 son normales, 32 son cariotipos con al menos una anomalía cromosómica en todas las células analizadas y en diez oportunidades se hizo el diagnóstico de mosaico. En el caso de los mosaicos, se detectan dos o más líneas celulares con cariotipos diferentes, una de las cuales puede presentar cariotipo normal, y el resto cariotipos con diversos tipos de defectos.

En el 65.5% de los casos de LMC se determinó el cariotipo, el cual resultó Filadelfia positivo (Ph'+) solamente en el 80.5% de los diagnósticos. En la mitad de las muestras de los pacientes con SMD se detectó cariotipo normal. Entre los pacientes en quienes se obtuvo el cariotipo, el 33% poseía clones anormales (Cuadro 3). En un varón de 15 años con diagnóstico presuntivo inicial de SMD, el hallazgo de cromosoma Ph' confirmó el diagnóstico de LMC, lo mismo en una mujer de 65 años y anemia refractaria como diagnóstico de referencia. En el caso de las leucemias linfoides, más del doble fueron agudas (Cuadro 3). Este tipo de leucemias posee anomalías cariotípicas adquiridas en la mayoría de los casos y es mucho más frecuente en niños y adultos jóvenes. Esta situación se reflejó también en nuestros pacientes. En el 69% de los casos de LMA el estudio citogenético fue exitoso (Cuadro 3), aproximadamente la mitad de los cariotipos fueron normales. En cinco de los ocho pacientes con trastornos proliferativos diferentes de LMC pudimos obtener el cariotipo, el cual fue normal, lo mismo que en los cinco casos de síndrome hipereosinofílico (Cuadro 3). Los cariotipos con uno o más clones anormales se muestran con detalle en el Cuadro 4. Se omiten los casos en los que el cromosoma Ph' es la única alteración, a menos que presenten evolución cariotípica.

El análisis citogenético en las muestras de SP permite detectar el paso de células neoplásicas a la circulación y determinar si un tipo particular de defecto cromosómico es constitucional o adquirido (Sandberg 1990). De este modo, pudimos diagnosticar un 4.6% adicional de alteraciones en el cariotipo de los casos estudiados, cuando la calidad de las preparaciones de MO fue pobre, y encontrar una trisomía 21 (Síndrome de Down) y un cariotipo 47, XYY entre nuestros pacientes.

DISCUSION

Probablemente lo que más llama la atención de estos resultados es el relativamente alto porcentaje de casos de LMC que resultaron normales (19.5%). En una revisión de la literatura (Bernstein 1988) se informa de aproximadamente un 10% de pacientes que presentan un trastorno hematológico sugestivo de LMC pero que no muestran el cromosoma Ph'. La mayoría de los casos Ph' negativos tienen cariotipo normal. Los posibles mecanismos patogénicos que conducen a este diagnóstico citogenético en presencia de LMC son: (1) translocación submicroscópica que solamente se puede detectar mediante el empleo de sondas de ADN complementarias al gen híbrido, el cual es el producto de la fusión *bcr/abl* (Dreazen et al. 1988, van der Plas et al. 1989). El diagnóstico de cariotipo aparentemente normal puede deberse a la presencia de translocaciones variantes, complejas o enmascaradas, o de inserciones, que producen cambios muy sutiles que no pueden ser vistos microscópicamente (Bernstein 1988). (2) Cuando no se detecta la reestructuración *bcr/abl*, la mayoría de los expertos se inclina por el diagnóstico de síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo diferente de LMC (Travis et al. 1986). (3) Cromosoma Ph' de aparición tardía en el transcurso de la LMC (Sandberg 1990). (4) Desaparición del cromosoma Ph' (Sandberg 1990). (5) En los casos poco comunes de mosaicismo normal/Ph'+ existe la posibilidad de analizar solamente las células del clon normal y el clon con translocación Ph' pasa desapercibido, sobre todo si el número de células analizadas es pequeño. Este es un error técnico que puede desorientar al clínico, pues a diferencia de los casos Ph' negativos, los mosaicos normal/Ph'+ presentan prolongados pe-

ríodos de remisión inducida por el tratamiento y larga sobrevida (Bernstein 1988). Además de estas razones, el alto porcentaje de pacientes con LMC y cariotipo normal entre nuestros casos, puede deberse simplemente al azar, por ser la muestra aún pequeña. Para tratar de resolver este problema, actualmente estamos haciendo extracciones de ADN para realizar análisis molecular a corto plazo.

Entre los pacientes con diagnóstico de SMD encontramos un 33% con cariotipo anormal o en mosaico normal/anormal, lo que coincide con un informe (Knapp *et al.* 1985) acerca de 174 pacientes con este mismo diagnóstico. El hallazgo de alteraciones citogenéticas en la MO de los pacientes con SMD es de mal pronóstico y presagia una evolución hacia leucemia (Heim y Mitelman 1987), como lo vimos en nuestros pacientes (Casos P1, P6, P23, P67 y P101, Cuadro 4).

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con LLA tienen aberraciones cromosómicas adquiridas y se ha demostrado que el cariotipo tiene un valor pronóstico importante, capaz de predecir la tasa de remisión y su duración y la sobrevida, independientemente de factores clínicos, hematológicos e inmunológicos (Look 1988). El pronóstico es favorable solamente cuando el número modal de cromosomas es mayor de 50 (Heim y Mitelman 1987), como en el caso P80 (Cuadro 4)

En el caso de las LLC el estudio citogenético se dificulta porque las células neoplásicas tienen una actividad mitótica espontánea muy reducida y además estas células responden muy mal a los mitógenos usuales (Le Beau 1991). Muchos de los pacientes con LLC tienen cariotipo normal, como es el caso de los dos diagnósticos que pudimos obtener en este estudio. Sin embargo, no tenemos modo de saber si estas células con cariotipo normal representan un estadio temprano en la evolución de la LLC o si son células de la médula ósea residuales. De todos modos, hay consenso mundial en cuanto a que los pacientes con cariotipo normal tienen mejor pronóstico (Heim y Mitelman 1987).

En los pacientes con LMA encontramos más cariotipos normales de lo esperado, ya que actualmente se estima que en al menos dos tercios de los pacientes se reconocen anomalías cromosómicas clonales al momento del diagnóstico (Heim y Mitelman 1987). Es probable que este hallazgo sea azaroso, ya que la mues-

tra es pequeña. Entre los casos con cariotipo anormal, encontramos un muchacho de 24 años que presentó cromosoma Ph' tanto en MO como en S.P. Esta translocación citogenéticamente idéntica a la de la LMC se encuentra en el 3% de los pacientes con LMA y alteraciones cromosómicas, pero a diferencia de la LMC, en las leucemias agudas el marcador Ph' desaparece durante el período de remisión (Heim y Mitelman 1987).

En los pacientes con trastornos mieloproliferativos no es de extrañar que todos los cariotipos sean normales. Se informa que entre los pacientes con PV no tratados, solamente el 14% tienen cariotipo anormal, y entre los tratados, el 39% presentan alteraciones cromosómicas (Le Beau 1991, Diez-Martin *et al.* 1991). En la trombocitemia esencial o idiopática se encuentran clones anormales solamente en el 5% de los pacientes y esta patología no se ha asociado a ningún tipo en particular de alteración cromosómica (Heim y Mitelman 1987, Le Beau 1991). El caso de hemoglobinuria paroxística nocturna lo estudiamos ya que ocasionalmente esta patología se transforma en leucemia mieloblástica (Cordero 1986).

Los síndromes hipereosinofílicos fueron estudiados, ya que la presencia de anomalías cromosómicas en los eosinófilos, permite hacer diagnóstico diferencial con leucemia eosinofílica aguda (Broustet *et al.* 1986).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Manuel Campos Rudín y Fernando Ortiz Morales por su apoyo. Este trabajo se realizó con fondos provenientes de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica y de la Sub-Dirección de Investigación del CENDEISS.

RESUMEN

Se realizaron análisis cromosómicos en muestras de médula ósea y sangre periférica de 117 pacientes con leucemias agudas y crónicas y síndromes mielodisplásicos, mieloproliferativos e hipereosinofílicos, diagnosticados en un hospital de Costa Rica entre mayo de 1990 y julio de 1992. En el 69.5% de las 131 muestras se obtuvo el cariotipo, el cual fue normal en la

mitad de los casos. El defecto cromosómico más común fue la translocación Filadelfia, que se encontró en el 80.5% de los pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica y en algunos otros casos. Otras aberraciones primarias y secundarias fueron menos frecuentes. El cariotipo demostró ser útil en la evaluación y en el manejo clínico.

REFERENCIAS

- Barch, M.J., H.J.Lawce & M.S.Arsham. 1991. Peripheral Blood Culture, p. 17-30. *In* M.J.Barch (ed.). The ACT Cytogenetics Laboratory Manual. 2nd ed. Raven, Nueva York.
- Bernstein, R. 1988. Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.* 25:20-34.
- Broustet, A, P.Bernard & D.Dachary. 1986. Acute eosinophilic leukemia with a translocation (10p+; 11q-). *Cancer Genet. Cytogenet.* 21:327-333.
- Cordero, R. 1986. Hematología Clínica. EUNED, San José, Costa Rica. 449p.
- Diez-Martin, J.L., D.L.Graham, R.M.Petit & G.W.Dewald. 1991. Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera. *Mayo Clin. Proc.* 66:287-299.
- Dreazen, O., E.Canaani & R.P.Gale. 1988. Molecular biology of chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.* 25:35-49.
- Heim, S. & F.Mitelman. 1987. *Cancer Cytogenetics*. Liss, Nueva York. 318p.
- Knapp, R.H., G.W.Dewald & R.V.Pierre. 1985. Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemia or myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin. Proc.* 60:507-516.
- Knutsen, T., H.Bixenman, P.Lawce & P.Martin. 1989. Chromosome analysis guidelines. Preliminary report. *Karyogram* 15:131-135.
- Le Beau, M.M. 1991. Cytogenetic analysis of hematological malignant diseases. p 395-449. *In* M.J.Barch (ed.). The ACT cytogenetics laboratory manual. 2nd ed. Raven, Nueva York.
- Look, A.T. 1988. The cytogenetics of childhood leukemia: clinical and biological implications. *Pediatr. Clin. North Am.* 35:723-741.
- Sandberg, A.A. 1990. The chromosomes in human cancer and leukemia. 2nd ed. Elsevier, Nueva York. 1315p.
- Travis, L.B., R.V. Pierre & G.W. De Wald. 1986. Ph⁻ negative chronic granulocytic leukemia: a monentity. *A. J. Clin. Pathol.* 85: 186-193.
- Van der Plas, D.C., A.B.C.Hermans, D.Soekarman, E.M.E.Smit, A.de Klein, N.Smadja, G.Alimena, R.Goudsmit, G.Grosveld & A.Hagemeijer. 1989. Cytogenetic and molecular analysis in Philadelphia Negative CML. *Blood* 73:1038-1044.